

A32

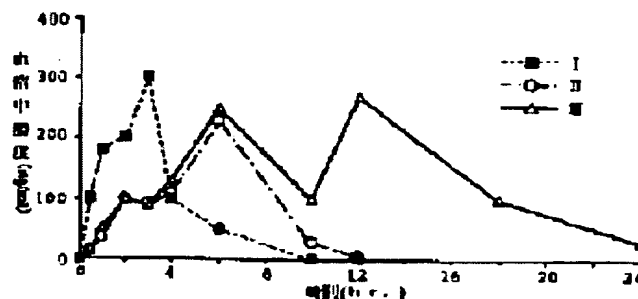
**LONG-ACTING DICLOFENAC SODIUM COMPOSITION**

**Patent number:** JP10231242  
**Publication date:** 1998-09-02  
**Inventor:** IWATA YUKIYA; IMAI EIJI; SATO TOMOMI  
**Applicant:** TAIYO PHARMA IND  
**Classification:**  
- **international:** A61K31/19; A61K31/19; A61K9/22; A61K47/38  
- **europaen:**  
**Application number:** JP19970051131 19970220  
**Priority number(s):** JP19970051131 19970220

**Abstract of JP10231242**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject composition which can sustainably fix the concentration of diclofenac sodium in blood for a long period of time and useful as a medicine by combining rapid-release and slow-release diclofenac sodium preparations.

**SOLUTION:** The objective composition having improved compliance for taking medicine is obtained by combining (A) a rapid-release diclofenac sodium preparation with (B) a slow-release diclofenac sodium preparation coated by a mixture of an enteric substance (hydroxypropylmethylcellulose phthalate, carboxymethylethylcellulose, etc.) and a hydrophobic substance (a water-insoluble high molecule, e.g. ethyl-cellulose, an aminoalkyl methacrylate copolymer, cellulose acetate phthalate, etc.) in a proportion of (1:9) to (4:6) per the weight ratio of diclofenac sodium.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-231242

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月2日

(51) Int.Cl.<sup>9</sup>

A 6 1 K 31/19

識別記号

A B E

A A H

F I

A 6 1 K 31/19

A B E

A A H

9/22

9/22

B

C

47/38

47/38

D

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号

特願平9-51131

(22) 出願日

平成9年(1997) 2月20日

(71) 出願人

000208145

大洋薬品工業株式会社

愛知県名古屋市中区葵3丁目24番2号

(72) 発明者

岩田 幸也

岐阜県各務原市大野町1-119

(72) 発明者

今井 英治

岐阜県岐阜市若福町18-13

(72) 発明者

佐藤 友美

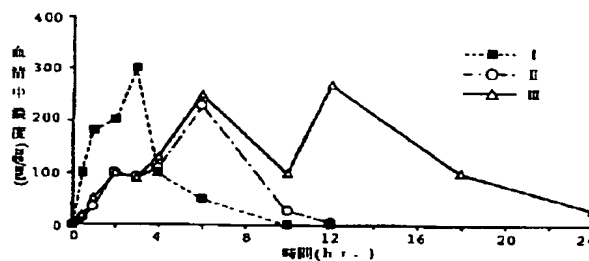
岐阜県岐阜市秋沢370-2

(54) 【発明の名称】 持続性ジクロフェナクナトリウム組成物

(57) 【要約】

【課題】 長時間にわたってジクロフェナクナトリウムを放出し、投与回数を減少せしめることのできる持続性ジクロフェナクナトリウム組成物を提供すること。

【解決手段】 速放性ジクロフェナクナトリウム製剤と、腸溶性物質および疎水性物質の混合物で被覆した1種または2種以上の徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤とを含有する持続性ジクロフェナクナトリウム組成物。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 速放性ジクロフェナクナトリウム製剤と、腸溶性物質および疎水性物質の混合物で被覆した徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤とを含有する持続性ジクロフェナクナトリウム組成物。

【請求項2】 腸溶性物質がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルメタクリレート・メタクリル酸共重合体、エチルメタクリレート・メタクリル酸共重合体より選ばれる化合物の1種類もしくは2種類以上である請求項1記載の持続性ジクロフェナクナトリウム組成物。

【請求項3】 疎水性物質が非水溶性高分子である請求項1記載の持続性ジクロフェナクナトリウム組成物。

【請求項4】 速放性ジクロフェナクナトリウム製剤と徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤のジクロフェナクナトリウムとしての重量比が1:9~4:6である請求項1記載の持続性ジクロフェナクナトリウム組成物。

【請求項5】 腸溶性物質と疎水性物質の比が異なる別の混合物で被覆された複数の徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤を含有する請求項1記載の持続性ジクロフェナクナトリウム組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は持続性ジクロフェナクナトリウム組成物に関し、更に詳細には、長時間にわたってジクロフェナクナトリウムを放出し、投与回数を減少せしめることのできる持続性ジクロフェナクナトリウム組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術およびその課題】非ステロイド系抗炎症剤であるジクロフェナクナトリウムは抗炎症作用及び鎮痛作用を有し、広く使用されている。しかし、血中消失半減期が短く、1日3回の服用が必要である。このため慢性関節リウマチなど慢性疾患では服用コンプライアンスの向上が求められてきた。また、経口投与の場合、急激な血中濃度の上昇による副作用を示すという問題があった。

【0003】これらの問題を解決する方法としては、腸溶性被膜製剤（特公平1-57090号）、マトリックス製剤、徐放性被膜製剤（特公平7-116028号）あるいはこれらの組み合わせ（特開平8-175983号）等が提案され、利用されてきた。しかしながら、これら公知の手法を用いた場合でも、十分かつ適正な持続効果を満足しつつ、製造が容易な製剤は得られていなかった。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、長時間にわたり、ジクロフェナクナトリウムの血中濃度を一定に維

持できるジクロフェナクナトリウム製剤を開発するため、様々な検討を行った。この結果、速放性ジクロフェナクナトリウム製剤と、腸溶性物質と疎水性物質の混合物で被覆した徐放性ジクロフェナクナトリウムを組み合わせることにより、さらには、腸溶性物質と疎水性物質の混合物量が異なる徐放性ジクロフェナクナトリウムを組み合わせることにより、この目的が達成できることを見出し、本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、速放性ジクロフェナクナトリウム製剤と、腸溶性物質および疎水性物質の混合物で被覆した徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤とを含有する持続性ジクロフェナクナトリウム組成物である。また本発明は、速放性ジクロフェナクナトリウムと、腸溶性物質と疎水性物質の比が異なる別の混合物で被覆された複数の徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤とを含有する持続性ジクロフェナクナトリウム組成物である。

## 【0006】

【発明の実施の形態】本発明で用いる速放性ジクロフェナクナトリウム製剤は、ジクロフェナクナトリウムと公知の医薬添加物を、通常の製剤手法により散剤、顆粒剤としたものである。公知の医薬添加物としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン類等の賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等の結合剤を用いることができる。なお、場合によっては、ジクロフェナクナトリウムをそのまま使用してもよい。

【0007】また、本発明の徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤は上記の散剤、顆粒に腸溶性物質と疎水性物質の混合物を皮膜としてコーティングすることにより製造される。

【0008】腸溶性物質としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（商品名 HP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（商品名信越AQOAT）、セルロースアセテートフタレート（商品名 CAP）、カルボキシメチルエチルセルロース（商品名 CMECAQ、OS）、メチルメタクリレート・メタクリル酸共重合体（商品名 オイドラギットL、S）、エチルメタクリレート・メタクリル酸重合体（商品名 オイドラギットL30D）などを利用することができる。これら腸溶性物質は1種類または2種類以上を使用することができる。腸溶性物質としては、特に溶解pHが6.0以上のものを用いるのが好ましい。

【0009】疎水性物質としては、エチルセルロース（商品名 エトセル）、エチルセルロース水分散体（商品名 Aquacoat）、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（商品名 オイドラギットRS、NE30D）等の疎水性高分子が挙げられる。これらも1種類または2種類以上を併用することができる。

【0010】上の腸溶性物質と疎水性物質の混合比率は、1:4~4:1が好ましく、これら腸溶性物質と疎水性物質の混合物は、速放性ジクロフェナクナトリウム製剤に対して通常15~150w/w%コーティングすればよい。

【0011】コーティングに際しては、エタノール、メタノール、アセトン等の可溶化溶媒を使えばよい。また、腸溶性物質の信越AQOAT、オイドラギットL30D、CMECAQのいずれかと疎水性物質のAquacoat、オイドラギットNE30Dから選ばれる混合物のコーティングは、水系コーティングが可能である。このコーティング処理には、必要に応じて可塑剤、分散剤、滑沢剤等を用いることができる。

【0012】本発明の持続性ジクロフェナクナトリウム組成物は、上記の速放性ジクロフェナクナトリウム製剤と徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤を混合することにより得られる。この混合割合は、速放性ジクロフェナクナトリウム製剤と徐放性ジクロフェナクナトリウム製剤をジクロフェナクナトリウムとして、2:8から4:6の範囲にすることが好ましい。この範囲で混合した場合、1日2回服用タイプの持続性製剤とすることが可能である。さらに、1日2回服用タイプの製剤の徐放性ジクロフェナクナトリウムに代え、腸溶性物質と疎水性物質の混合物のコーティング量を1.2~2.5倍量とした徐放性ジクロフェナクナトリウムを利用することで1日1回服用の持続性製剤とすることもできる。

【0013】

【発明の効果】本発明の持続性ジクロフェナクナトリウム組成物は、後記試験例1、2に示すようにジクロフェナクナトリウムの放出を制御し、最高血中濃度を低下させ、長時間一定した血中濃度を維持できる製剤であるため、副作用の低減及び服用コンプライアンスの向上を実現した極めて価値の高いものである。

【0014】

【実施例】次に実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例になんら制約されるものではない。

【0015】実施例1

(1) 速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒Aの製造：精製白糖球状顆粒1,410gを流動層コーティング装置に入れ、ジクロフェナクナトリウム790g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース166g、タルク34g、D-マンニトール24gを10%(W/W)エタノール6,000gに懸濁させた。この液を常法に従って、精製白糖球状顆粒にスプレーコーティングし、60℃にて1時間乾燥した。これを速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒Aとしたが、その組成は次の通りである。

ジクロフェナクナトリウム	32.8%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.3%
D-マンニトール	0.9%

タルク	1.3%
精製白糖球状顆粒	58.7%
合 計	100.0%

【0016】(2) 徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒aの製造：速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒800gを流動層コーティング装置に入れ、下記組成のコーティング液4,000gを使用し、常法に従ってコーティングを行い、徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒aを得た。この顆粒の皮膜量は、速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒Aに対して、約50%であった。

信越AQOAT AS-HF	4.5%
エトセル	4.5%
グリセリン脂肪酸エステル	0.7%
タルク	0.7%
エタノール	71.6%
精製水	18.0%
合 計	100.0%

【0017】(3) 持続性ジクロフェナクナトリウム組成物の製造：速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒Aと徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒aをジクロフェナクナトリウム量として3:7の割合で硬カプセルに充填することで、1カプセルジクロフェナクナトリウム37.5mgを含有するカプセル剤を得た。

【0018】実施例2

(1) 徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒bの製造：実施例1の速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒A800gを流動層コーティング装置に入れ、下記組成のコーティング液8,000gを常法に従ってコーティングを行い、徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒bを得た。この顆粒の皮膜量は、速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒Aに対して、約100%であった。

信越AQOAT AS-HF	4.5%
エトセル	4.5%
グリセリン脂肪酸エステル	0.7%
タルク	0.7%
エタノール	71.6%
精製水	18.0%
合 計	100.0%

【0019】(2) 持続性ジクロフェナクナトリウム組成物の製造：速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒Aと徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒a、徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒bをそれぞれジクロフェナクナトリウム量として3:7:10で硬カプセルに充填することで、1カプセルジクロフェナクナトリウム75mgを含有するカプセル剤を得た。

【0020】実施例3

(1) 速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒Bの製造：ジクロフェナクナトリウム315g、乳糖465g、コーンスターチ120g、ヒドロキシプロピルセルロース60gを混合した。これに50%(W/W)エタノール

を加え練合した後、押し出し造粒にて造粒し、60℃にて12時間乾燥させる。これを24～42メッシュに整粒し、速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒Bを約800g得た。

【0021】(2) 徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒cの製造：速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒B800gを流動層コーティング装置に入れ、下記組成のコーティング液2,000gを常法に従ってコーティングを行い、徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒cを得た。この顆粒の皮膜量は、速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒に対して、約50%であった。

信越AQOAT AS-HF	5.0%
Aquacoat	16.5%
クエン酸トリエチル	3.5%
タルク	3.0%
精製水	72.0%
合 計	100.0%

【0022】(3) 持続性ジクロフェナクナトリウム組成物の製造：速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒A343g、徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒c800g、結晶セルロース647g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース200g、ステアリン酸マグネシウム10gを混合し、打錠することにより、1錠200mgの錠剤を得た。

#### 【0023】実施例4

持続性ジクロフェナクナトリウム組成物の製造：ジクロフェナクナトリウム112.5g、徐放性ジクロフェナクナトリウム顆粒c(実施例3で得たもの)1200g、結晶セルロース477.5g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース200g、ステアリン酸マグネシウム10gを混合し、打錠することにより、1錠200mgの錠剤を得た。

#### 【0024】試験例1

溶出試験：日本薬局方溶出試験器を用い、実施例で製造したいくつかの製剤のジクロフェナクナトリウムの溶出速度をバドル法で比較した。試験液はpH6.2リン酸緩衝液900mlを用い、設定温度37℃、バドル回転数100rpmで試験した。試験液に溶出したジクロフェナクナトリウムの定量は、吸光度法(測定波長275nm、400nmの吸光度差)により、各時間に採取した試料溶液をミリポアフィルター(0.45μm)にて濾過したのち測定した。

【0025】検体は、実施例1の速放性ジクロフェナクナトリウム顆粒Aをカプセルに充填したもの(1カプセル中ジクロフェナクナトリウムとして25mg含有、I;■)、実施例1で得られた製剤(1カプセル中ジクロフェナクナトリウムとして37.5mg含有、II;○)、実施例2で得られた製剤(1カプセル中ジクロフェナクナトリウムとして75mg含有、III;△)で行った。試験結果は、図1に示すように実施例1、2ではジクロフェナクナトリウムの溶出が制御された徐放性を示した。

#### 【0026】試験例2

吸収性試験：試験例1で用いた各製剤を、健康成人男子5名に食後経口投与し、血清中濃度を求めた。結果を図2に示すが、これから実施例1の持続性ジクロフェナクナトリウム組成物は1日2回投与により、実施例2の組成物は1日1回投与により、薬物の有効血中濃度を維持できることが示された。

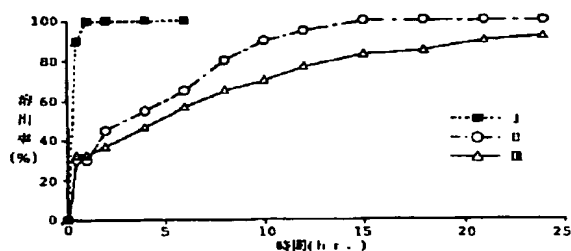
#### 【図面の簡単な説明】

【図1】ジクロフェナクナトリウムの溶出率と時間の関係を示す図面である。

【図2】ヒトに食後投与した場合のジクロフェナクナトリウムの血清中濃度と時間の関係を示す図面である。

以上

【図1】



【図2】

